Aus dem Pathologischen Institut des Robert Koch-Krankenhauses Berlin
(Direktor: Dozent Dr. med. habil. Robert Neumann)

Die Cholesteatose der Gallenblase

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich Wilhelms-Universität

zu

Berlin

Vorgelegt von

Annaliese Freers

aus Hamburg

Tag der Promotion:

6. 9. 1940

Verlag von J. F. Bergmann in München

Printed in Germany

M 218

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Prof. Kreuz
Referent: Dr. Neumann
Korreferent: Prof. Rössle

Sonderabdruck aus Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 54, H. 2, 1940

Druck von Carl Ritter & Co., Wiesbaden

So mannigfaltig die Bezeichnungen für das makroskopisch eindeutige Bild der Cholesteatose der Gallenblase sind, wie Cholesterose, Erdbeergallenblase, Himbeergallenblase, Stippchengallenblase, Srawberry-gall-bladder, Fish-scale-gall-bladder, ebenso vielseitig sind auch die Meinungen über die Ursachen, die der Cholesteatose der Gallenblase zugrunde liegen sollen.

Einige Untersucher *(Judd, Starr, Stanley)* halten die Cholesteatose primär für eine Stoffwechselkrankheit, da entzündliche Veränderungen des Pankreas und der Leber hierbei viel seltener sind als bei anderen Erkrankungen derselben. Andere Untersucher *(Mac Nee)*, nehmen als Ursache eine Hypercholesterinämie an, mit der eine starke Ausscheidung des Cholesterins Hand in Hand gehen soll; diese Annahme jedoch wird von *Ribas Ribas* eingeschränkt, der glaubt, dass nur ganz wenige Fälle auf Hypercholesterinämie beruhen.

Weitaus am ehesten wird an eine Störung der Resorption *(Aschoff, Herxheimer, Kopp, Berendes)* oder der Sekretion *(Naunyn, Lichtwitz)* der Gallenblasenschleimhaut gedacht, da durch zerfallende Epithelzellen Cholesterin frei wird, und da sogar *(Ribas Ribas)* die Epithelzellen selbst als Bildner des Cholesterins in Betracht kommen sollen.

Während hierbei die Entzündung als Ursache abgelehnt wird — trotzdem anerkannt wird, dass die Cholesterinbildung durch zerfallene Epithelzellen und Bakterien gefördert wird —, so stellen andere Untersucher *(Judd, Starr, Mentzer, Suarez, Ciocca, Chirog, Illingworth)* gerade die Entzündung der Gallenblasenschleimhaut als ursächliches Moment in den Vordergrund.

Darüber hinaus wird die Cholesteatose selbst von den einen als eine Vorstufe zur Steinbildung angesehen *(Aschoff, Lichtwitz, Troell, Bacmeister, Steinthal, Kopp, Gosset, A. Ivan Bertrand, Georges Loewy);* andere *(Lecène et Moulonguet)* lehnen diese Annahme ab, da sie die Cholesteatose nur für eine Infektionserscheinung der Schleimhaut halten, ähnlich den lipoidhaltigen Körnchen infizierter Tuben.

Auch zu anderen Erkrankungen soll die Cholesteatose der Gallenblasenschleimhaut in Beziehungen stehen; so wurde ein häufiges Zusammentreffen von Cholesteatose mit Carcinom *(Bernhard)*, chronischer Pankreatitis *(Kopp)*, und Ulcus ventriculi festgestellt; sogar in 90 % der Fälle sollen neben Gallen-

blasenbeschwerden Entzündungen des Wurmfortsatzes bestehen *(Deaver)*. Weit weniger Beobachtungen bestehen aber über Fragen, die sich mit der Lokalisation der Cholesterinablagerungen befassen. So wird besonders der Blasenhals als bevorzugte Lokalisationsstelle bezeichnet *(Kopp, Gosset, A. Ivan Bertrand, Georges Loewy)*; der D. cysticus soll bis zur Valvula Heisteri befallen sein und der D. choledochus stets frei sein; nur einmal beobachtete *Kopp* andeutungsweise Ablagerungen im D. choledochus.

Und doch stellen gerade genaue Untersuchungen in dieser Hinsicht erst die notwendige Basis dar, auf der dann andere Fragen weiter bearbeitet werden können. Daher ist zunächst einmal festzustellen, ob die Cholesteatose sich in bestimmten Gebieten der Gallenblasenwand vorzugsweise vorfindet, ob Beziehungen bestehen zwischen Lokalisation und Architektur der Gallenblasenwand und ob weiterhin Beziehungen bestehen zwischen der Cholesteatose und bestimmten Grundkrankheiten.

Material und Methode.

550 Leichen ohne besondere Auswahl wurden auf das Vorhandensein von Cholesteatose der Gallenblase geprüft. Angaben über typische Gallenblasenbeschwerden oder -Erkrankungen und über Stoffwechselstörungen wurden den Krankengeschichten entnommen. Geachtet wurde auf Alter und Geschlecht, Grösse und Gewicht, Ernährungszustand, Grundkrankheit und Todesursache. Herz, Leber, Milz, Pankreas und Magen wurden besonders in den Betrachtungskreis einbezogen.

Zur Bestimmung der Viscosität der Galle wurde etwas Galle in einem Schälchen aufgefangen; Aufsaugen der Galle in eine Einer-Pipette; Bestimmung der Zeit, die die Galle brauchte, um von der Marke 1 bis 0,5 abzufliessen. Eine Galle mit einer Abflusszeit bis zu 5 Sekunden wird als „dünne" Galle bezeichnet, bis zu 12 Sekunden als „mitteldicke" und bis zu 28 Sekunden als „dicke" Galle.

Ergebnis.

Unter 550 Sektionen finden sich 100 Fälle mit Cholesteatose der Gallenblasenschleimhaut. 58 davon sind weiblichen, 42 männlichen Geschlechts. Beim weiblichen Geschlecht ist die Cholesteatose am häufigsten zwischen 40 und 60 Jahren, beim männlichen am häufigsten zwischen 50 und 70 Jahren anzutreffen. Im Kindesalter wird keine Cholesteatose beobachtet. Das jüngste Individuum, das eine Cholesteatose zeigt, ist ein 18jähriges Mädchen und das älteste ein 84jähriger Mann.

Zwecks genauerer Lokalisation wird die normal-anatomische Gliederung der Gallenblase *(Sobotta)* herangezogen und ein Unterschied zwischen Fundus, Corpus und Collum einschliesslich des D. cysticus bis zur Valvula Heisteri gemacht. Je nachdem, ob die Cholesteatosen sich nun in einem der drei Abschnitte vorfinden oder in zwei Abschnitten oder in allen Abschnitten, wird grundsätzlich eine Einteilung der Cholesteatosen in drei Gruppen vorgenommen:

Zur ersten Gruppe gehören 29 Fälle cholesterinhaltiger Ablagerungen, die nur in einem Abschnitt lokalisiert sind, entweder im Collum, Corpus oder Fundus; 25mal ist die Cholesteatose im Corpus lokalisiert, 4mal im Collum.

Die zweite Gruppe (Cholesteatosen in zwei Abschnitten der Gallenblase) umfasst 36 Gallenblasen; 24mal ist Corpus und Collum befallen; hier zeigen 6 Fälle auch eine cholesterinhaltige Ablagerung im D. cysticus. 12mal finden wir die Cholesteatose im Corpus und Fundus; während sie bei 9 Fällen ausgeprägter im Corpus ist, tritt bei 3 Fällen die Cholesteatose des Fundus stärker hervor.

Zur dritten Gruppe (Cholesteatosen in allen Abschnitten) gehören 35 Fälle; 10 von diesen zeigen gleichzeitig eine Cholesterinablagerung im D. cysticus bis zur Valvula Heisteri.

Die Anordnung der cholesterinhaltigen Ablagerungen in der Mucosa selbst ist nicht regellos, sondern an die Längs-, Quer- und Schrägleisten gebunden, die die Mucosa in ein feines Balkenwerk aufteilen *(Möllendorff);* dabei finden sich die Ablagerungen auf diesen Leisten und zwar in verschiedenen Formen, von denen drei herausgehoben werden können: die Punktform, die Strichform und die Netzform.

Bei der Punktform sehen wir kleinste bis größere fleckförmige Ablagerungen; bei der Strichform vereinzelte gelbe feine Striche, die keine Verbindungen untereinander haben; jedoch sind zwischen diesen Strichen mehr oder weniger reichliche punktförmige Ablagerungen. Bei der dritten Form ist die Mucosa von einem Netz überzogen, das sich in verschiedener Stärke bald feiner bald kräftiger darstellt.

Im Corpus und Collum werden alle drei Formen der Cholesteatose angetroffen; im Fundus nur die Punktform und die Strichform; da hier die einzelnen Striche wie Strahlen um einen Punkt, nämlich den Blasenpol angeordnet sind, kann die Strichform des Gallenblasenfundus auch als Strahlenform bezeichnet werden.

Die Farbe der Cholesteatose entspricht in der Stärke der Tönung der Schleimhaut. Bei schmutzig-grüner Farbe der Mucosa sind die Ablagerungen grau-weiss, bei braunrötlicher Schleimhaut leuchtend gelb.

Die Farbe der Gallenblasenschleimhaut selbst steht in Beziehung zur Viscosität der Galle. Bei schwarz-rot-brauner, braun-grüner oder braun-roter Mucosa ist die Galle dünn oder mitteldick, bei schwarzer oder schwarz-grüner Mucosa dick.

19 Fälle mit Cholesteatosen zeigen gleichzeitig eine Cholelithiasis; 68% davon sind weiblichen, 32% männlichen Geschlechts. Die chemische Zusammensetzung der Steine zeigt ein Überwiegen der cholesterinhaltigen Komponente im Verhältnis von 10:9.

Etwaige Beziehungen zwischen den Cholesteatosen und Veränderungen im Gesamtorganismus lassen sich aus nachfolgenden Zusammenstellungen erkennen: Wir finden bei den Fällen mit Cholesteatosen neben schlecht er-

nährten oder kachektischen Individuen auch gut ernährte und adipöse. Dabei betragen die Zahlen der Individuen mit gutem Ernährungs- und Kräftezustand 52%, die mit schlechtem Ernährungszustand 39%, die der kachektischen 5% und die der adipösen 4%.

An Grundkrankheiten finden sich in weitaus grösster Zahl der Fälle (28%) Erkrankungen des Herzens (Coronarsklerose, Endocarditis); an zweiter Stelle (21%) Hirnerkrankungen (Apoplexien, Tumoren, progressive Paralyse); es folgen mit 16% Individuen mit Carcinomen verschiedener Lokalisation; Tuberkulose sind mit 9%, Erkrankungen des Digestionstractus (Ulcus ventriculi, Peritonitis) mit 6% vertreten; Erkrankungen anderer Art (Diabetes, Basedow, Leukämien, Adenomyomatosen der Prostata, Verblutungen durch Tubargravidität) sind nur einfach oder doppelt vertreten. Von Wichtigkeit erscheint, dass Atherosklerosen (Coronarsklerosen, Apoplexien, Nephrosklerosen) in hohem Prozentsatz als Grundkrankheiten vorliegen.

Auswertung.

Bei 550 Sektionen finden sich 100 Fälle mit Cholesteatose der Gallenblase; der hieraus errechnete Hundertsatz von 18,2% entspricht einerseits den Angaben von *Bürden*, während andere, hauptsächlich Chirurgen *(Troell)*, an Hand ihres Operationsmaterials nur von einem 5%igen Vorkommen sprechen.

Da unser Material von 550 Fällen durchaus nicht als klein zu nennen ist, glauben wir gemeinsam mit *Bürden*, dass ein Durchschnittswert von etwa 20% dem optimalen Mittelwert am nächsten stehen mag.

Auch hinsichtlich der Bevorzugung eines bestimmten Lebensalters und Geschlechts finden wir Unterschiede zwischen den Angaben anderer Untersucher und unseren Befunden. Während *Bernhard* von einem 5mal häufigeren Vorkommen der Cholesteatose beim weiblichen Geschlecht spricht, ist in unserem Material nur eine 1,4mal stärkere Bevorzugung des weiblichen gegenüber dem männlichen Geschlecht festzustellen. Während weiterhin *Bernhard* bei der Frau ein häufigeres Vorkommen der Cholesteatose zwischen dem 20. bis 40. Lebensjahr, beim Mann zwischen dem 40. bis 60. Lebensjahr angibt, zeigt unsere Zusammenstellung, dass die Cholesteatose bei der Frau häufiger zwischen dem 40. bis 60. Jahr, beim Manne häufiger zwischen dem 50. bis 70. Jahr beobachtet wird. Darüber hinaus ergeben aber unsere Zusammenstellungen noch, dass die Frauen in verhältnismäßig jüngeren Jahren von einer Cholesteatose befallen werden als die Männer.

Wichtiger jedoch hinsichtlich unserer Fragestellung sind Angaben über die Lokalisation bei der Cholesteatose. Nach *Kopp* ist „das Ergriffensein der Schleimhaut durchweg auf die Nähe des Gallenblasenhalses beschränkt, während im allgemeinen die Dichtigkeit der gelb-weissen Tüpfelung und Streifung zunimmt, je näher man dem Blasenhalse kommt." Dagegen ergeben unsere Beobachtungen, dass das Corpus der bevorzugte Abschnitt der Gallenblase ist. Unter 100 Fällen finden sich 25 Fälle, die eine Cholesteatose nur des Corpus

aufweisen, während das Collum allein nur bei 4 Fällen befallen ist, und der Fundusteil allein überhaupt keine Cholesteatose zeigt. In der Häufigkeitsskala folgt nach dem Corpus das Collum; so weist die erste Gruppe ausser 25 alleinigen Corpus-Cholesteatosen vier alleinige Collum-Cholesteatosen auf, während der Fundus allein, wie oben schon betont, gar nicht befallen ist. Auch die Netzform sehen wir zumeist im Corpus, während in vielen Fällen im Corpus und Fundus gleichzeitig punktförmige Cholesteatose vorhanden ist.

Auf Grund dieser Beobachtungen ist daran zu denken, dass die Cholesteatose im Corpus beginnt, da einmal Cholesteatosen am häufigsten im Corpus allein gesehen werden, und da weiterhin in der zweiten Gruppe das Corpus immer zu den befallenen Abschnitten gehört, wobei das Collum wiederum häufiger als der Fundus befallen ist.

Dass die Cholesteatose punktförmig beginnt und sich über die Strichform zur Netzform entwickelt, ergibt sich aus folgenden Tatsachen: Einmal sind 29 Cholesteatosen der ersten Gruppe nur punktförmig; zweitens weist die zweite Gruppe 30 punktförmige Cholesteatosen und sechs strichförmige auf, während in der dritten Gruppe, wo die Cholesteatose alle Abschnitte umfasst, nur die Netzform auftritt.

Die Bevorzugung des Corpus und die Tatsache, dass das Cholesterin auf den Leisten der Schleimhaut abgelagert ist, lässt die Frage aufwerfen, ob Zusammenhänge bestehen zwischen der Wandarchitektur und der Lokalisation der Ablagerungen.

Nach *Möllendorff* springen in der Gallenblasenwand am meisten längsgerichtete Falten hervor, die wohl so zu erklären sind, dass infolge der stark überwiegenden Ringmuskulatur zirkuläre Kontraktionen überwiegen, so dass in erster Linie Schleimhautfalten resultieren, die längs zur Gallenblasenachse gerichtet sind. Daneben sind die hohen Längsfalten durch zahlreiche, meist niedrige Quer- und Schrägfalten miteinander verbunden. Im Fundus fehlen die hohen Längsleisten, nach dem Collum zu werden die Falten niedriger.

Rückschliessend auf *Möllendorffs* Angaben liegt die Annahme nahe, dass die Lokalisation der Cholesteatose mit dem Kontraktionsmechanismus der Gallenblase zusammenhängt; denn erstens weist das Corpus als bevorzugter Teil für die Cholesteatose die hohen Längsleisten auf, die durch die Kontraktur der stark überwiegenden Ringmuskulatur hervorgerufen werden, und zweitens ist die Cholesteatose im Corpus nicht so stark ausgeprägt, da hier die Falten auch niedriger sind, und drittens sind im Fundus viel seltener Cholesteatosen zu beobachten als in den beiden anderen Abschnitten, da der Fundus offenbar am wenigsten kontrahiert wird, was aus dem Fehlen der hohen Längsleisten gefolgert werden darf. Auch die Netzform, die cholesterinhaltige Ablagerungen ausser auf den hohen Längsleisten auch auf den verbindenden Quer- und Schrägfalten zeigt, ist am stärksten im Corpus entwickelt. Der Fundus hingegen zeigt nur geringgradige Cholesteatosen, die auch dann nur in Strahlenform erscheinen.

Weniger eng mit der Lokalisation zusammenhängend, aber dafür von grösserer Bedeutung für die stofflichen Bestandteile der Cholesteatosen selbst sind Befunde, die sich mit der Beschaffenheit der Gallenflüssigkeit beschäftigen.

Während einige Untersucher *(Gosset, Bertrand, Georges Loewy, Kopp)* bei Cholesteatosen von „dicker dunkler" Galle berichten, findet *Troell* bei 9 Fällen „dünnfliessende" Galle, bei 3 Fällen „dickfliessende" Galle und bei 7 Fällen Galleflüssigkeit, die zwischen „dickfliessend" und „dünnfliessend" steht. Ähnliche Verhältnisse wie die Befunde *Troells* zeigen auch die unserigen: Am häufigsten fand sich dünnfliessende Galle (43 Fälle), an zweiter Stelle gut fliessende Galle (30 Fälle), die der Übergangsgalle *Troells* entspricht, und schliesslich an letzter Stelle dickfliessende Galle (27 Fälle). *Aschoff* und andere versuchen die Cholesteatose durch eine Resorptionsstörung zu erklären. Sie soll durch eine Behinderung des Lymphabflusses hervorgerufen werden. Nach *Möllendorff* besteht nun ein oberflächlich stark entwickeltes Netz von Lymphgefässen in der subepithelialen Schicht und ein feines Netz an der Grenze zwischen Fibromuscularis und Submucosa bzw. in der Fibrosa. Die Lymphgefässe in der Serosa und Subseroa setzen sich am Rande des Gallenblasenbettes in die Leberkapsel fort. Das Fett soll ganz oder grösstenteils von den Lymphgefässen aufgenommen werden *(Möllendorff, Aschoff, Bacmeister)*. Nach *Berendes* gelangt das Cholesterin durch Resorption aus der Galle in die Gallenblasenwand und bleibt durch eine Behinderung des Lymphabflusses dort liegen.

Unser Material weist nun als auffallenden Befund in der weitaus grössten Zahl der Fälle schwere chronische Stauungszustände auf; denn bei 100 Fällen mit Cholesteatosen sind 65 Fälle, die schwere Stauungen im grossen Kreislauf zeigen. Es wäre daher daran zu denken, dass die Kreislaufstauung zu einer Lymphstauung führt. Da nun jede chronische Stauung sich zuerst und auch am schwersten in dem Organ auswirkt, das auf dem Wege der Vena cava inf. dem Herzen am nächsten liegt — nämlich der Leber —, werden auch die Lymphgefässe dieses Organs am ehesten und am stärksten in den Stauungsprozess einbezogen werden. Daher glauben wir, dass durch die Lymphstauung in den Leberlymphgefässen auch eine Stauung in den Lymphgefässen der Gallenblase hervorgerufen wird, so dass es zu einer Störung der Fettresorption kommt und das resorbierte Cholesterin in der Gallenblase nicht weiter transportiert und hier abgelagert wird.

Schlußsätze.

1. Bei einer Durchsicht von 550 Verstorbenen fanden sich in 20% Cholesteatosen der Gallenblasenschleimhaut.

2. Hinsichtlich der Lokalisation der cholesterinhaltigen Ablagerungen lassen sich drei Gruppen erkennen:

I. Gruppe: Cholesteatose in einem Abschnitt der Gallenblase (29 Fälle); im Corpus am häufigsten lokalisiert (25 Fälle).

II. Gruppe: Cholesteatose in zwei Abschnitten der Gallenblase (36 Fälle); am häufigsten sind Corpus und Collum befallen (24 Fälle).

III. Gruppe: Cholesteatose in allen Abschnitten der Gallenblase (35 Fälle).

3. Die Cholesteatose beginnt im Corpus, befällt dann das Collum und zuletzt den Fundus der Gallenblase.

4. Bezüglich der Anordnung der cholesterinhaltigen Ablagerungen werden drei Formen unterschieden:

a) Punktförmige Cholesteatose,
b) strichförmige Cholesteatose,
c) netzförmige Cholesteatose.

5. Die Cholesteatose beginnt punktförmig und entwickelt sich über die Strichform zur Netzform.

6. Beim weiblichen Geschlecht ist die Cholesteatose am häufigsten zwischen dem 40. bis 60. Lebensjahr festzustellen, beim männlichen Geschlecht hingegen zwischen dem 50. bis 70. Lebensjahr.

7. Die Cholesteatose findet sich am häufigsten und auch am schwersten bei Individuen mit schwerer chronischer Blutstauung infolge Herzerkrankungen.

8. Die Cholesteatose wird auf eine Störung des Abflusses der Lymphe in den Lymphgefässen der Gallenblase zurückgeführt.

Literaturverzeichnis.

Aschoff: Münch. med. Wschr. **1906 II**, 1847. — Arch. klin. Chir. **126**, 259 (1923). — *Aschoff* und *Bacmeister:* Die Cholelithiasis, Jena 1909. — *Bacmeister:* Beitr. path. Anat. **44**, 528 (1908). — *Brommer:* Arch. klin. Chir. **180**, 597 (1934). — *Gosset, A. Bertrand, Loewy,* Z. org. Chir. **44**, 856 (1929). — *Judd, Starr, Mentzer:* Z.org. Chir. **44**, 661 (1929). — *Kopp, J. I.:* Arch. klin. Chir. **151**, 411—429 (1928). — *Lecène* et *Moulonguet:* Z.org. Chir. **35**, 177 (1926, Jun.—Dez.). — *Lichtwitz:* Erg. inn. Med. **13**, 1 (1934). — *Möllendorff, v.:* Handb. der mikrosk. Anatomie **5**, 426—476. — *Naunyn:* Klinik der Cholelithiasis, Leipzig 1829. — *Ribas Ribas, E.:* Z. org. Chir. **44**, 95 (1929). — *Riese:* Erg. Chir. **7**, 454 (1913). — *Steinthal:* Erg. Chir. **3**, 441 (1911). — *Troell, A.:* Arch. klin. Chir. **126**, 211. — *Virchow:* Virchows Arch. **2**, 574 (1857).

Lebenslauf.

Ich, *Annaliese Freers*, wurde am 6. 1. 1914 in Altona/Elbe geboren. Ich besuchte die Realgymnasiale Studienanstalt zu Altona, wo ich am 1. März 1933 meine Reifeprüfung bestand.

Während meiner 5 vorklinischen Semester studierte ich in Hamburg und bestand dort nach dem 5. Semester das Physikum. Während meiner klinischen Semester studierte ich in Freiburg, Heidelberg, Berlin und Hamburg.

Meine medizinische Staatsprüfung bestand ich am 8. Dezember 1938 in Hamburg.

Seit dem 1. Januar 1939 war ich Medizinalpraktikantin auf der II. Medizinischen Abteilung des Robert Koch-Krankenhauses in Berlin.

Vom 15. August 1939 bis zu meiner Notdienstverpflichtung im September 1939 als Hilfskassenärztin nach Grossköris (Kr. Teltow) war ich in Beelitz-Heilstätten. Meine Approbation erhielt ich am 1. September 1939.